

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 10029983 A

(43) Date of publication of application: 03.02.98

(51) Int. Cl

C07D239/52
B01J 23/04
// C07B 61/00

(21) Application number: 09066850

(22) Date of filing: 19.03.97

(30) Priority: 26.03.96 CH 96 780
11.07.96 CH 96 1740

(71) Applicant: LONZA AG

(72) Inventor: SCHMIDT BEAT
STUCKY GERHARD

(54) **PRODUCTION OF**
2-ALKOXY-6-(TRIFLUOROMETHYL)PYRIMIDINE-
4-OL

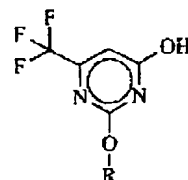
need of filtration and separation of NaCl as a byproduct.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain 2-alkoxy-6-(trifluoromethyl)pyrimidine-4-ol in a short time by reaction of cyanamide with an appropriate alcohol in the presence of hydrogen chloride followed by conversion of the reaction product in water using ethyl trifluoroacetoacetate.

SOLUTION: First, (A) cyanamide is reacted with (B) a 1-8C alcohol in the presence of hydrogen chloride pref. at 0-100°C to produce (C) the corresponding alkoxyisourea hydrochloride. Subsequently, the reaction product C is converted to the objective 2-alkoxy-6-(trifluoromethyl)pyrimidine-4-ol of the formula (R is a 1-8C alkyl) pref. at 50-100°C in water using (D) ethyl trifluoroacetoacetate in the presence of an alkali metal hydroxide (pref. sodium hydroxide). The conversion reaction can be carried out without the need of isolating the reaction product C. By this method, the objective compound as an important intermediate for insecticides can be obtained in a short time without the



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-29983

(43) 公開日 平成10年(1998) 2月3日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 239/52			C 0 7 D 239/52	
B 0 1 J 23/04			B 0 1 J 23/04	X
// C 0 7 B 61/00	3 0 0		C 0 7 B 61/00	3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 4 頁)

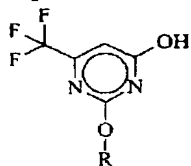
(21) 出願番号	特願平9-66850	(71) 出願人	391003864 ロンザ リミテッド LONZA LIMITED スイス国 バーゼル ミュンヒェンシュタ イナーシュトラッセ 38
(22) 出願日	平成9年(1997) 3月19日	(72) 発明者	ベアト シュミット スイス国 カントン・ヴァリス CH- 3937 パルトシーダー クロイツマッテン シュトラッセ (番地なし)
(31) 優先権主張番号	0 7 8 0 / 9 6	(72) 発明者	ゲルハルト スツッキ スイス国 カントン・ヴァリス CH- 3902 ブリックグリス シュピタルヴェ ク 9
(32) 優先日	1996年3月26日	(74) 代理人	弁理士 須賀 総夫
(33) 優先権主張国	スイス (CH)		
(31) 優先権主張番号	1 7 4 0 / 9 6		
(32) 優先日	1996年7月11日		
(33) 優先権主張国	スイス (CH)		

(54) 【発明の名称】 2-アルコキシ-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-オールの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 一般式

【化4】



I

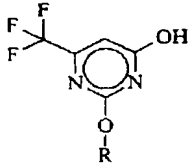
の2-アルコキシ-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-オールの新規な製造方法を提供する。

【解決手段】 シアナミドを適切なアルコールと塩化水素の存在下に反応させて、対応するアルコキシイソ尿素ハイドロクロライドを得る。これをエチルトリフルオロアセトアセテートとアルカリ金属水酸化物の存在下に水中で反応させて、上記目的生成物とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

【化 1】



〔式中、RはC₁～C₈アルキル基である。〕の2-アルコキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-オールの製造方法であって、第一工程ではシアナミドを塩化水素の存在下にC₁～C₈アルコールと反応させて対応するアルコキシイソ尿素ハイドロクロライドを生成させ、これを第二工程でエチルトリフルオロアセトアセテートを用いてアルカリ金属水酸化物の存在下に、水中で、上記式 I の目的化合物に転化させることを特徴とする製造方法。

【請求項 2】 使用するアルカリ金属水酸化物が水酸化ナトリウムであることを特徴とする請求項 1 の製造方法。

【請求項 3】 アルカリ金属水酸化物をエチルトリフルオロアセトアセテートに対して等モル比で使用することを特徴とする請求項 1 の製造方法。

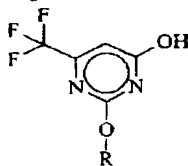
【請求項 4】 反応の第一工程を 0～100℃の温度において実施することを特徴とする、請求項 1 ないし 3 のいずれかの製造方法。

【請求項 5】 反応の第二工程を 50～100℃の温度において実施することを特徴とする、請求項 1 ないし 3 のいずれかの製造方法。

【請求項 6】 反応をアルコキシイソ尿素ハイドロクロライドを単離することなく実施することを特徴とする、請求項 1 ないし 5 のいずれかの製造方法。

【請求項 7】 一般式

【化 2】



〔式中、Rは前記したとおり。〕の2-アルコキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-オールの製造方法であって、適切なアルコキシイソ尿素ハイドロクロライドを、エチルトリフルオロアセトアセテートと、アルカリ金属水酸化物の存在下に水中で反応させることを特徴とする製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、2-アルコキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-オールをシアナミドから

2

製造する、新規な方法に関する。

【0002】2-アルコキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-オール類たとえば2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-オールは、殺虫剤製造の重要な中間体である(EP-A 0407873)。

【0003】CH-PS 685497およびEP-A 0603893は、2-エトキシ-4, 6-ジヒドロキシピリミジンの製造を開示している。そこでは、シアナミドをエタノールおよび塩化水素を用いて対応するイソ尿素誘導体に転化し、それをジエチルマロネートとナトリウムエチラートの存在下にエタノール中で反応させ、目的生成物とする。

【0004】この製造方法の欠点は、一方では比較的長い反応時間であり、他方では生成するNaClを濾過分離しなければならないことである。

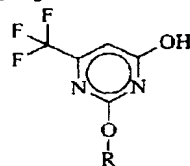
【0005】本発明の目的は、2-アルコキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-オールのより経済的な製造方法であって、実質的により短い時間で、またNaClの濾過分離をしない製造方法を提供することにある。

【0006】この目的は、請求項 1 および請求項 7 に従う方法によって達成される。

【0007】本発明によるときは、その方法につぎのように実行される。すなわち、第一工程において、シアナミドをC₁～C₈アルコールと塩化水素の存在下に反応させて対応するアルコキシイソ尿素ハイドロクロライドとし、それを、第二工程でエチルトリフルオロアセトアセテートとアルカリ金属水酸化物の存在下に水中で反応させて、一般式

【0008】

【化 3】



【0009】〔式中、RはC₁～C₈アルキル基である。〕の目的生成物とする。

【0010】使用するアルカリ金属水酸化物は、ナトリウムまたはカリウムの水酸化物であり、好ましくは水酸化ナトリウムである。アルカリ金属水酸化物は、好ましくはエチルトリフルオロアセトアセテートに対して等モル比で使用する。

【0011】メタノール、エタノール、プロパノール、i-プロパノール、ブタノール、i-ブタノール、ペンタノール類、ヘキサノール類、ヘプタノール類またはオクタノール類を、C₁～C₈アルコールとして使用できる。i-プロパノール、プロパノールまたはi-ブタ

ノールを使用することが好ましい。

【0012】反応の第一段階は、0～100℃、好ましくは50～70℃の温度において好都合に実施できる。

第二段階は50～100℃、好ましくは85～95℃の反応で好都合に実施できる。

【0013】反応は、適宜のアルコキシイソ尿素ハイドロクロライドの単離を行なっても行なわなくても、実施することができる。反応をアルコキシイソ尿素ハイドロクロライドの単離を行わずに実施することが好ましい。

【0014】全体の反応時間は6～8時間の間であり、反応の間に生成するNaClは水中に溶解し、それゆえ濾過により分離する必要はない。

【0015】〔実施例1〕

2-アルコキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-オール

の製造
11.25g(26.3mmol, 1.05当量)のシアナミドをイソプロパノール(エチルトリフルオロアセトアセテート:EtTFAAの1モルあたり800ml)中に50℃で投入し、HClガス(18.3g;500mmol;2.0当量)をこの混合物中に1時間にわたって通過させた。HClの導入を終えた後、混合物を2時間、70℃で撹拌した。ついで、室温まで冷却するにまかせ、溶媒の3/4をロータリーエバポレータで蒸発させた。

80mlの水(エチルトリフルオロアセトアセテートの1モルあたり320ml)を室温で添加し、O-イソプロピルイソ尿素ハイドロクロライドを生成させた。NaOH水性溶液(78.87g;1.09当量;適宜濃度14%)を5分間にわたって室温に加え、pHを0.5から11.5まで変化させ、撹拌を15分間続けた。温度は、NaOHの添加の間、30℃以下に保った。エチルトリフルオロアセトアセテート(46.5g;500mmol;1.0当量)を滴状にして、室温でこの溶液に加えた。この間に温度は30℃に上昇し、二相が形成された。この混合物を2時間還流させた。続いて有機相を、留出温度が約96%に到達するまで蒸留除去した。

撹拌は2時間、85～90℃において継続した。淡黄色のエマルジョンが室温まで冷却するにまかせ、pHが7.3であったものを5.0まで、少量の2N水性HCl溶液を用いて調整し、20分後、室温において顆粒状の固体を濾過分離した。濾過により得られた湿った固体を蒸留水(湿った生成物1g以下/水1ml)中にとり、1時間にわたって還流させた。室温まで冷却し、濾過および乾燥ののち、淡黄色の比較的密な固体を得た。全収率67.8%(HPLCによる純度:98.0%)。この固体を少量の冷水で洗浄し、真空乾燥器中、40℃において一夜乾燥した。

【0016】41.3gの黄色みがあった固体が、生成物として得られた。これは、収率69.8%(HPLCによる純度:94.5%)に相当する。

【0017】〔実施例2〕

2-プロボキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-オールの製造

1.05当量のシアナミドをプロパノール(EtTFAAの1モルあたり800ml)中に50℃で投入し、この混合物中に2.0当量のHClガスを0.5時間にわたって通過させた(発熱的なので、弱く水冷した)。溶液をついで70℃に加熱し、この温度に2時間保持した。続いて室温まで冷却するにまかせ、溶剤の2/3をロータリーエバポレータで蒸発除去した。32mlの水(EtTFAAの1モルあたり320ml)を、このO-イソプロピルイソ尿素ハイドロクロライドに室温に加えた。水性NaOH溶液(滴定濃度14%)を7分間にわたって室温で添加し、pHを0から11.5まで変化させ(温度:30℃以下、NaOHの1.1当量に相当)、撹拌は15分間継続した。1.0当量のEtTFAAを滴状にして、この溶液に2分間にわたって添加した。温度はこの間に32℃に上昇し、二相が形成された。

【0018】この混合物を2時間にわたって還流(～88℃)させた。ついで有機溶媒を、留出温度が95℃に到達するまで蒸留により除去した。撹拌を2時間にわたり、84～85℃で続けた。淡黄色のエマルジョンを室温まで冷却するにまかせ、濃HCl溶液を加えてpHを5.0に調整した。サスペンションを、4℃に一夜冷却した。顆粒状の固体を濾過により分離し、少量の冷水で洗浄したのち、真空乾燥器内で40℃において一夜乾燥した。

【0019】収率:粘着性の固体13.1g:52.36%(GC面積%による純度88.8%)

¹H NMR:1.0(t, 3H, CH₃), 1.8(m, 2H, CH₂), 4.4(m, 2H, CH₂), 6.5(s, 1H, ar-H), 12(s, 1H, O-H)。

【0020】〔実施例3〕

2-イソブトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-オールの製造

1.05当量のシアナミドをイソブタノール(EtTFAAの1モルあたり800ml)中に50℃で投入し、この混合物中に2.0当量のHClガスを0.5時間にわたって通過させた(発熱的なので、弱く水冷した)。溶液をついで70℃に加熱し、この温度に2時間保持した。続いて室温まで冷却するにまかせ、溶媒をロータリーエバポレータで蒸発除去した。32mlの水(EtTFAAの1モルあたり320ml)をO-イソブチル尿素ハイドロクロライドに室温に加えた。水性NaOH溶液(滴定濃度14%)を9分間にわたって室温で添加し、pHを0から11.5まで変化させ(温度:30℃以下、NaOHの1.8当量に相当する)、撹拌は15分間にわたって続けた。1.0当量のEtTFAAを滴

5

状にして、この溶液に2分間にわたって添加した。温度はこの間に30℃まで上昇し、二相が形成された。

【0021】この混合物を2時間にわたって還流(90℃以下～92℃)させた。ついで有機溶媒を留出温度が93℃に到達するまで蒸留により除去した。攪拌は2時間にわたり、85～86℃で続けた。淡黄色のエマルジョンを室温まで冷却するにまかせ、pHを8.5から5.0まで、少量の濃HCl溶液を加えて調整した。サスペンションを4℃に一夜放置した。顆粒状の固体

6

を濾過により分離し、少量の冷水で洗浄したのち、真空乾燥器内で40℃において一夜乾燥した。

【0022】収率：黄色油状物14.09g：59.6%
(GC面積%による純度85.3%)

^1H NMR：1.0 (d, 6H, CH_3), 2.1 (m, 2H, CH), 4.2 (d, 2H, CH_2), 6.5 (s, 1H, ar-H), 12 (s, 1H, OH)